

produkte mit verd. Natriumhydrogencarbonat-Lösung extrahiert. Die erhaltenen Säuren wurden dreimal aus Methylchlorid-Methanol umkristallisiert und im Hochvakuum 40 Std. bei 80° getrocknet; Smp. 277–278°.

3,722 mg Subst. gaben 9,497 mg CO<sub>2</sub> und 3,238 mg H<sub>2</sub>O  
 C<sub>31</sub>H<sub>51</sub>O<sub>6</sub>N Ber. C 69,76 H 9,63% Gef. C 69,63 H 9,73%  
 $[\alpha]_D = -14^{\circ}$  (c = 1,09)

Im IR.-Absorptionsspektrum der Verbindung X (Fig. B, Kurve 3) findet man bei 3150 cm<sup>-1</sup> die  $\nu$ (NH)-Bande der Lactam-Gruppe und bei ca. 2600<sup>-1</sup> die  $\nu$ (OH)-Bande des Carboxyls. Ferner treten kräftige Absorptionsbanden bei 1724, 1695 und 1629 cm<sup>-1</sup> auf, welche dem Acetat-Rest am C<sub>3</sub>, der Keto-Gruppe im Ring B und der Carboxyl-Gruppe sowie der Lactam-Gruppierung zugeordnet werden können.

Die Analysen wurden in unserer mikroanalytischen Abteilung (Leitung W. Manser) ausgeführt.

### Zusammenfassung.

In dieser Arbeit wurde die Konstitution einiger von *Barton* und Mitarbeitern (l. c.) beschriebener stickstoffhaltiger Derivate des Lanostadienols überprüft. Es konnte gezeigt werden, dass, im Gegensatz zu den Annahmen dieser Autoren, das Ring-B-Lactam III bei der energischen Oxydation mit Seldendioxyd nicht das Triketo-lactam VI (C<sub>32</sub>H<sub>49</sub>O<sub>6</sub>N), sondern das Diketo-oxy-lactam VIII (C<sub>32</sub>H<sub>51</sub>O<sub>6</sub>N) liefert. Bei der weiteren Oxydation der Verbindung VIII entsteht unter Öffnung des Ringes C zwischen den Kohlenstoffatomen 9 und 11 eine  $\alpha$ -Keto-carbonsäure IX, die im Ring B eine Keto- sowie die ursprüngliche Lactam-Gruppierung enthält. Die letztere Verbindung wurde von *Barton* ursprünglich als ein Imid VII formuliert.

Organisch-chemisches Laboratorium  
 der Eidg. Technischen Hochschule, Zürich.

## 302. Über Steroide und Sexualhormone.

188. Mitteilung<sup>1)</sup>.

### Eine neue Variante der Synthese des biologisch hoch aktiven Gestagens 17 $\alpha$ -Methyl-progesteron

von Hs. H. Günthard, E. Beriger, Ch. R. Engel<sup>2)</sup> und H. Heusser.

(11. X. 52.)

In vorangehenden Mitteilungen dieser Reihe<sup>3) 4)</sup> haben wir über zwei verschiedene Varianten der Synthese des 17 $\alpha$ -Methyl-progesterons (II) (17-Methyl-progesteron A) berichtet. Sie führten

<sup>1)</sup> 187. Mitt. Helv. **35**, 2430 (1952).

<sup>2)</sup> Gegenwärtige Adresse: Assistant Professor of Medical Research, The Collip Medical Research Laboratory, University of Western Ontario, London, Ontario, Canada.

<sup>3)</sup> Pl. A. Plattner, H. Heusser & P. Th. Herzig, Helv. **32**, 270 (1949).

<sup>4)</sup> H. Heusser, Ch. R. Engel, P. Th. Herzig & Pl. A. Plattner, Helv. **33**, 2229 (1950).

ausgehend von der  $\Delta^{5,6}$ -17 $\alpha$ -Methyl-3 $\beta$ -oxy-ätiensäure (I)<sup>1)2)</sup> über 7 bzw. 5 Zwischenstufen zu diesem hoch aktiven Gestagen II. Im *Corner-Allen-Test* besitzt die Verbindung II mit einer Schwellendosis von 0,3 mg<sup>3)</sup> mindestens die doppelte Aktivität des natürlichen Corpus luteum-Hormons, Progesteron (0,6–1 mg), und wird somit in ihrer Wirksamkeit von den bis heute bekannten Sexualhormonen mit gestagener Wirkung einzig von 11-Dehydro-progesteron<sup>4)</sup> (0,2 mg) und von 19-Nor-progesteron<sup>5)6)</sup> übertroffen.

Das am Kohlenstoffatom 17 isomere 17 $\beta$ -Methyl-progesteron (III) erwies sich übrigens als unwirksam<sup>7)</sup>; mit Dosen bis zu 5 mg konnte an mit Östron vorbehandelten Kaninchen keine Umwandlung der Uterus-Schleimhaut erreicht werden. Es liegen hier somit ähnliche Verhältnisse vor wie bei den in Stellung 17 isomeren Progesteronen<sup>8)</sup>, die bekanntlich an Stelle der 17 ständigen Methyl-Gruppe ein Wasserstoffatom aufweisen.

Im Zusammenhang mit der Synthese des 17 $\alpha$ -Methyl-cortexons (17 $\alpha$ -Methyl-11-desoxy-corticosteron)<sup>9)</sup> ist es uns nun gelungen, 17 $\alpha$ -Methyl-progesteron (II) auf einem präparativ einfacheren Wege zu gewinnen. Gleichzeitig haben wir einige in Stellung 17 methylierte Steroide dieser Reihe IR.-spektroskopisch untersucht und fanden dabei interessante Zusammenhänge zwischen Konstitution und optischem Verhalten von Verbindungen dieser Klasse.

In den früher beschriebenen Versuchen<sup>10)</sup> zur Synthese des 17 $\alpha$ -Methyl-progesterons (II) wurde in erster Stufe die Oxy-Gruppe im Ring A des Ausgangsmaterials I durch Acetylierung zur  $\Delta^{5,6}$ -17 $\alpha$ -Methyl-3 $\beta$ -acetoxy-ätiensäure (Ia) geschützt. Es erwies sich dann in der Folge als notwendig, diese Estergruppierung in einer der letzten Reaktionsstufen wieder zu verseifen, um schliesslich zum  $\alpha, \beta$ -unge-sättigten Keton, 17 $\alpha$ -Methyl-progesteron (II), zu gelangen.

<sup>1)</sup> Pl. A. Plattner, H. Heusser & S. F. Boyce, *Helv.* **31**, 603 (1948).

<sup>2)</sup> Zur verwendeten Nomenklatur vgl. die Vorschläge der Konferenz der „CIBA Foundation“, *Helv.* **34**, 1680 (1951).

<sup>3)</sup> Im *Clauberg-Test* (C. Clauberg, Proc. 2nd Int. Congr. Sex Research, London 1930, S. 346) dürfte die Schwellendosis noch etwas tiefer liegen; vgl. z. B. Ch. Meystre, E. Tschopp & A. Wettstein, *Helv.* **31**, 1463 (1948), Fussnote 4.

<sup>4)</sup> Ch. Meystre, E. Tschopp & A. Wettstein, *Helv.* **31**, 1463 (1948). P. Hegner & T. Reichstein, *Helv.* **26**, 715 (1943). J. von Euw & T. Reichstein, *Helv.* **29**, 654 (1946). Vgl. auch die Übersichtsreferate von M. Ehrenstein, *Chem. Rev.* **42**, 457 (1948), und von A. Wettstein & E. Benz in „Chemistry of the Hormons“, *An. Rev. of Biochem.* **18**, 355 (1949).

<sup>5)</sup> L. Miramontes, G. Rosenkranz & C. Djerassi, *Am. Soc.* **73**, 3540 (1951); vgl. auch M. Ehrenstein, *J. Org. Chem.* **9**, 435 (1944).

<sup>6)</sup> W. W. Tullner & R. Hertz, *J. Clin. Endocrin. & Metabolism* **12**, 916 (1952).

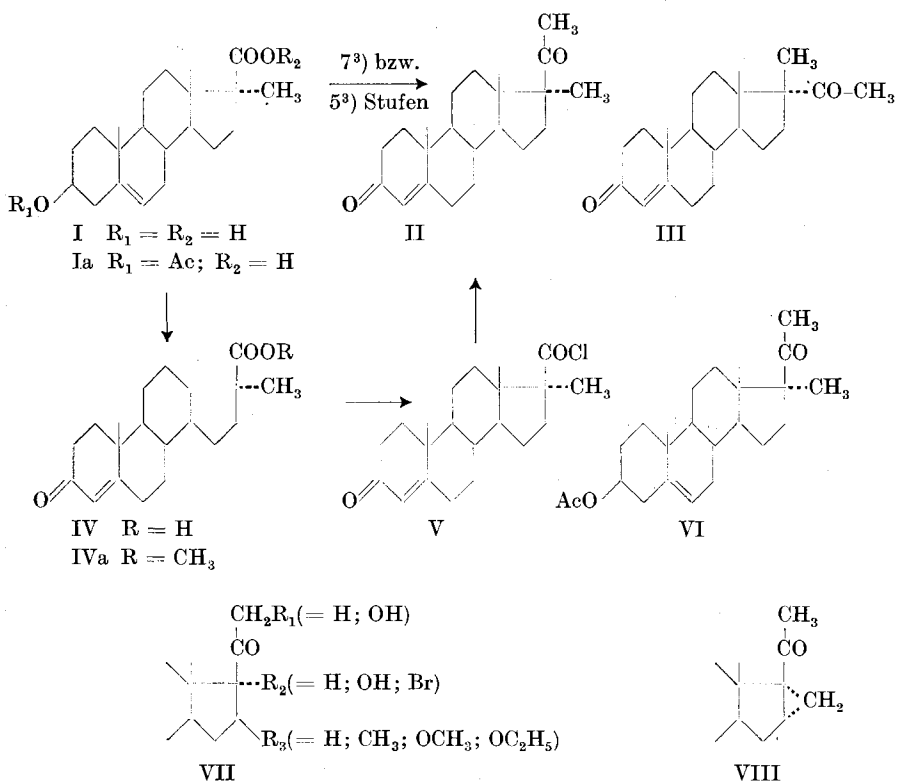
<sup>7)</sup> H. Heusser, Ch. R. Engel & Pl. A. Plattner, *Helv.* **33**, 2237 (1950).

<sup>8)</sup> A. Butenandt, J. Schmidt-Thomé & H. Paul, *B.* **72**, 1112 (1939).

<sup>9)</sup> Vgl. eine folgende Mitteilung dieser Reihe.

<sup>10)</sup> Pl. A. Plattner, H. Heusser & P. Th. Herzig, *Helv.* **32**, 270 (1949); H. Heusser, Ch. R. Engel, P. Th. Herzig & Pl. A. Plattner, *Helv.* **33**, 2229 (1950).

Wie wir nun fanden, lässt sich aus der  $\Delta^{5,6}$ - $17\alpha$ -Methyl- $3\beta$ -oxy-ätiensäure (I) durch Anlagerung von Brom an die 5,6-Doppelbindung, Oxydation des gebildeten 5,6-Dibromids mit Chrom(VI)-oxyd und Entbromung des Oxydationsproduktes mit Zink die  $\Delta^{4,5}$ - $17\alpha$ -Methyl-3-keto-ätiensäure IV in ausgezeichneter Ausbeute bereiten<sup>1)</sup>. Diese Säure IV wurde als Methylester IVa näher charakterisiert. Das Natriumsalz der Säure IV konnte mit Oxalylechlorid nach der Methode von Wilds<sup>2)</sup> mit Leichtigkeit zum Säurechlorid V umgesetzt werden. Das Säurechlorid V lieferte bei der Reaktion mit Dimethylcadmium in einheitlichem Verlauf  $17\alpha$ -Methyl-progesteron (II). Diese neue Variante zur Synthese von  $17\alpha$ -Methyl-progesteron (II) ist in präparativer Hinsicht bedeutend günstiger als die früher beschriebenen.



<sup>1)</sup> Die Bereitung der Säure IV sowie ihres Esters IVa gelang auch, ausgehend von Cortexon auf einem anderen Wege. Über diese Versuche soll in einer späteren Mitteilung berichtet werden.

<sup>2)</sup> A. L. Wilds, USA. Pat. 2.538.611; vgl. dazu auch A. L. Wilds & C. H. Shunk, Am. Soc. **70**, 2427 (1948); sowie R. Adams & L. H. Ulich, Am. Soc. **42**, 599 (1920).

<sup>3)</sup> Pl. A. Plattner, H. Heusser & P. Th. Herz'g, Helv. **32**, 270 (1949); H. Heusser, Ch. R. Engel, P. Th. Herz'g & Pl. A. Plattner, Helv. **33**, 2229 (1950).

Wie aus den systematischen Untersuchungen von *R. N. Jones*, *K. Dobriner* und Mitarbeitern<sup>1)</sup> hervorgeht, bildet die IR.-Spektroskopie ein wichtiges und in neuester Zeit häufig gebrauchtes Hilfsmittel zur Festlegung der Lage von Carbonyl-Gruppen im Steroid-Gerüst. So können durch eine geeignete Wahl des Lösungsmittels 3- und 20-Keto-Steroide mit Hilfe dieser Methode leicht voneinander differenziert werden und auch 11-Keto-Verbindungen zeichnen sich durch eine charakteristische Absorption aus. In einer kürzlich erschienenen Arbeit führen *R. N. Jones*, *P. Humphries*, *F. Herling* & *K. Dobriner*<sup>2)</sup> aus, dass im Falle von 20-Keto-Steroiden (vgl. die allgemeine Formel VII) zusätzliche Substituenten an C<sub>17</sub> ( $\alpha$ -OH und Br), C<sub>16</sub> (CH<sub>3</sub>, OC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, OCH<sub>3</sub>) und C<sub>21</sub> (OH) die Lage der  $\nu$ -(C=O)-Frequenz, die bei 1706–1710 (in CS<sub>2</sub> und CCl<sub>4</sub>) liegt, nicht beeinflussen. Wie wir bisher an 3 Beispielen fanden, trifft dies für den Fall einer Methyl-Substitution an C<sub>17</sub> überraschenderweise nicht zu.

Tabelle 1.

		Frequenzen in cm <sup>-1</sup>			
		1	2	3	4
Verbindung	Zustand	$\nu$ -(C=O) (C <sub>3</sub> )	$\nu$ -(C=C) ( $\Delta^{4,5}$ )	$\nu$ -(C=O) (C <sub>20</sub> )	$\nu$ -(C=O) (CH <sub>3</sub> COO)
17 $\alpha$ -Methylprogesteron (II)	fest in Nujol-Paste <sup>3)</sup>	1672	1621	<b>1696</b>	—
	in CHCl <sub>3</sub> -Lösung <sup>4)</sup>	1663	1618	<b>1696</b>	—
17 $\beta$ -Methylprogesteron (III)	fest in Nujol-Paste <sup>3)</sup>	1670	1618	<b>1696</b>	—
	in CHCl <sub>3</sub> -Lösung <sup>4)</sup>	1666	1618	<b>1691</b>	—
$\Delta^{5,6}$ -17 $\alpha$ -Methylpregnenolonacetat (VI)	fest in Nujol-Paste <sup>3)</sup>	—	—	<b>1697</b>	1732
	in CHCl <sub>3</sub> -Lösung <sup>4)</sup>	—	—	<b>1696</b>	1726

Aus der Tab. 1 (Kolonne 3) und der Fig. A (Kurven 1, 2 und 5) geht hervor, dass die  $\nu$ -(C=O)-Frequenz (in festem Zustand und in CHCl<sub>3</sub>-Lösung) von 17-Methyl-20-keto-Steroiden (II, III und VI) im

<sup>1)</sup> Vgl. z. B. die Zusammenfassung von *R. N. Jones* & *K. Dobriner* in „Vitamins and Hormones“ **7**, 293 (1949); sowie die späteren Arbeiten von *R. N. Jones*, *K. Dobriner* und Mitarbeitern, *Am. Soc.* **71**, 241 (1949); **72**, 956 (1950); **73**, 3215 (1951); **74**, 80 (1952); **74**, 2820 (1952); **74**, 2828 (1952).

<sup>2)</sup> *Am. Soc.* **74**, 2820 (1952).

<sup>3)</sup> Aufgenommen in einem *Baird*-, „double-beam“-Spektrographen.

<sup>4)</sup> Aufgenommen auf einem *Perkin-Elmer* 12 C-Spektrographen mit NaCl-Optik bei Zimmertemperatur. Die Eichung wurde für jedes Spektrum wiederholt.

Durchschnitt bei  $1696-1697\text{ cm}^{-1}$ , also bedeutend tiefer liegt als bei den entsprechenden, in Stellung 17 nicht methylierten Derivaten ( $1706-1710\text{ cm}^{-1}$ ). Die Konfiguration an  $C_{17}$  hat auf die Lage der Absorption keinen Einfluss, wie aus den  $\nu(\text{C}=\text{O})$ -Frequenzen der isomeren 17-Methyl-progesterone II und III hervorgeht (vgl. Tab. 1, Zeilen 1 und 2). Da bisher noch kaum Carbonylfrequenzen gesättigter Keto-Steroide zwischen  $1690-1700\text{ cm}^{-1}$  beobachtet wurden, könnte hier in der Infrarotspektroskopie eine brauchbare analytische Methode

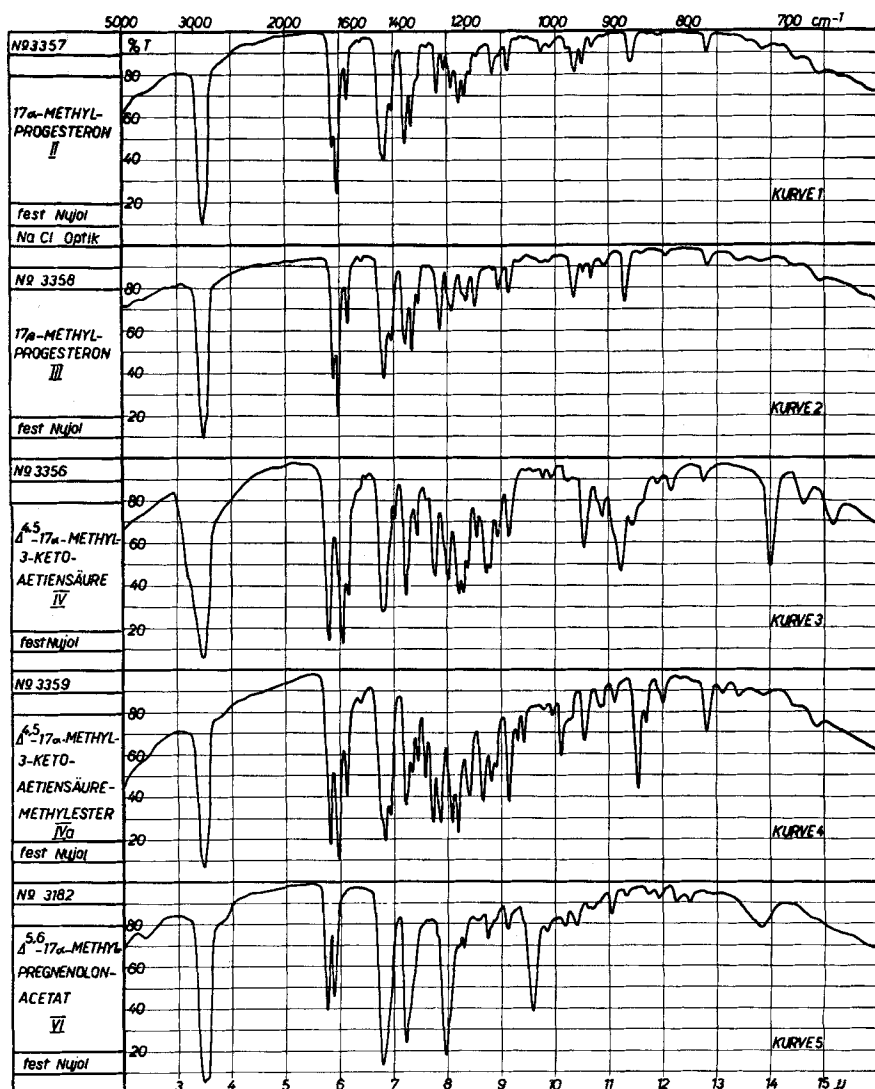
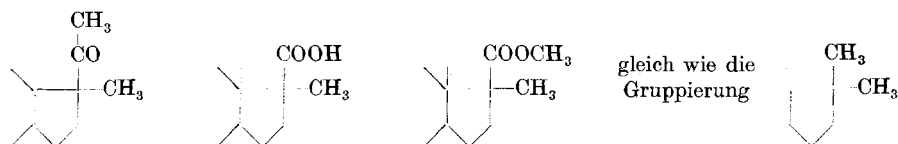


Fig. A.

zur Identifizierung der 17-Methyl-20-keto-Gruppierung bei Steroiden vorliegen<sup>1)</sup>.

Im Gegensatz zu den 17-Methyl-20-keto-pregnen-Derivaten II, III und VI weicht die  $\nu(\text{C}=\text{O})$ -Frequenz der Carboxyl-Gruppe bei der  $\Delta^{4,5}$ -17 $\alpha$ -Methyl-3-keto-ätiensäure (IV) (1718  $\text{cm}^{-1}$ ) und ihres Methylesters IVa kaum von den erwarteten Werten ab (vgl. Fig. A, Kurven 3 und 4). Dagegen ist es bemerkenswert, dass bei sämtlichen hier beschriebenen 17-Methyl-Steroiden eine Aufspaltung der  $\delta(\text{CH})$ -Frequenz der Methyl-Gruppe bei 1370  $\text{cm}^{-1}$  zu beobachten ist (vgl. Tab. 2). Es scheint somit, dass die Gruppierungen



ein mehr oder weniger aufgespaltenes Dublett für die  $\delta(\text{CH})$ -Frequenz der Methylgruppe hervorrufen.

Tabelle 2.

Verbindung	$\delta(\text{CH})$ -Frequenzen ( $\text{cm}^{-1}$ ) in $\text{CS}_2$ -Lösung <sup>2)</sup>		
17 $\alpha$ -Methyl-progesteron (II) . . . . .	1381 s <sup>3)</sup>	1358 s	1338 m (S)
17 $\beta$ -Methyl-progesteron (III) . . . . .	1379 s	1359 s	1335 m
$\Delta^{5,6}$ -17 $\alpha$ -Methyl-pregnenolon-acetat (VI)	1380 vs	1359 vs (S)	1353 s (S)
$\Delta^{4,5}$ -17 $\alpha$ -Methyl-3-keto-ätiensäure (IV) .	1380 vs	1370 s (S)	1342 m
$\Delta^{4,5}$ -17 $\alpha$ -Methyl-3-keto-ätiensäure-methylester (IVa) . . . . .	1380 vs	1359 s	1338 m

Der *Rockefeller Foundation* in New York und der *CIBA Aktiengesellschaft* in Basel danken wir für die Unterstützung dieser Arbeit. Ferner dankt der eine von uns (*Hs. H. G.*) dem *Amt für Industrie, Gewerbe und Arbeit* für einen Arbeitsbeschaffungskredit, der die Durchführung dieser Arbeit ermöglichte.

### Experimenteller Teil<sup>4)</sup>.

Experimentelles zur IR.-Spektroskopie<sup>5)</sup>. Die IR.-Absorptionsspektren aller Verbindungen wurden sowohl in festem Zustand bei einer Schichtdicke von 0,05—0,07 mm in ca. 30-proz. Suspension in Nujol als auch in Schwefelkohlenstofflösung bei Zimmertemperatur auf einem *Baird*-, double-beam“-Spektrographen aufgenommen<sup>6)</sup>. Beim Vergleich der in festem Zustand und in Lösung aufgenommenen Spektren zeigten sich in der

<sup>1)</sup> Ähnliche Verhältnisse wie bei den hier beschriebenen 17-Methyl-20-keto-Steroiden findet man übrigens auch bei 16,17-Methylen-20-ketonen der allgemeinen Formel VIII. *Jones* und Mitarbeiter (*Am. Soc.* **74**, 2820, (1952)) schreiben jedoch die ausserordentlich tief liegende  $\nu(\text{C}=\text{O})$ -Frequenz (1685  $\text{cm}^{-1}$ ) dieser Verbindungen nicht der Substitution an  $\text{C}_{17}$ , sondern der Konjugation der Keto-Gruppe zum Cyclopropan-Ring zu; [vgl. auch *N. H. Cromwell*, *N. G. Barker*, *R. A. Wankel*, *P. J. Vanderhorst*, *F. W. Olson & J. H. Anglin*, *Am. Soc.* **73**, 1044 (1951)].

<sup>2)</sup> Nujol zeigt in diesem Bereich eine Bande bei 1380  $\text{cm}^{-1}$ .

<sup>3)</sup> s = stark; vs = sehr stark; m = mittel; S = Schulter.

<sup>4)</sup> Die Smp. wurden im evakuierten Röhrechen bestimmt.

<sup>5)</sup> Die IR.-Spektren wurden von *Hrn. A. Hübscher* aufgenommen.

<sup>6)</sup> Nur bei den in Chloroform-Lösung aufgenommenen Spektren wurde ein *Perkin-Elmer-12 C*-Spektrograph mit NaCl-Optik verwendet (vgl. Tab. 1).

Lage der  $\nu(\text{C}=\text{O})$ -Frequenz (Kohlenstoffatom 20 der Verbindungen II, III und VI) keine ausserhalb der Messgenauigkeit liegenden Abweichungen. Die Eichung der Apparatur in der  $1700\text{ cm}^{-1}$ -Region erfolgte jeweils durch den Vergleich mit der  $6,13\text{ }\mu$ -( $1631\text{ cm}^{-1}$ )-Bande des Ammoniaks.

*$\Delta^{4,5,17\alpha}$ -Methyl-3-keto-ätiensäure (IV)*. 3,8 g  $\Delta^{5,6,17\alpha}$ -Methyl-3 $\beta$ -oxy-ätiensäure (I)<sup>1</sup> wurden in  $150\text{ cm}^3$  Eisessig gelöst und unter Zusatz von 300 mg Natriumacetat tropfenweise mit einer Lösung von 1,825 g Brom in  $60,2\text{ cm}^3$  Eisessig versetzt. Anschliessend wurde dem Reaktionsgemisch eine Lösung von 1,12 g Chrom(VI)-oxyd in  $12\text{ cm}^3$  90-proz. Essigsäure beigelegt. Nach 12 Std. wurde das überschüssige Oxydationsmittel durch vorsichtige Zugabe von  $3\text{ cm}^3$  Methanol zerstört und dann die Lösung mit 25 g Zinkstaub 20 Min. unter gutem Durchmischen auf  $90^\circ$  erwärmt. Das Reaktionsgemisch wurde filtriert, das Filtrat in Wasser eingegossen und das Oxydationsprodukt IV durch Extraktion mit Äther in üblicher Weise aufgearbeitet. Das kristallisierte Rohprodukt lieferte aus Aceton 2,52 g dicke Platten vom Smp. 289–292°. Zur Analyse wurde eine Probe noch zweimal aus Aceton umkristallisiert und anschliessend 4 Std. im Hochvakuum bei  $60^\circ$  getrocknet. Smp. 291–293°.

$$[\alpha]_{\text{D}}^{21} = +89^\circ \quad (c = 0,688 \text{ in Dioxan})$$

3,718 mg Subst. gaben 10,382 mg  $\text{CO}_2$  und 3,052 mg  $\text{H}_2\text{O}$

$\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{O}_3$  Ber. C 76,32 H 9,15% Gef. C 76,20 H 9,19%

In Feinsprit-Lösung weist die Verbindung IV ein UV.-Absorptionsmaximum bei  $240\text{ m}\mu$ ,  $\log \epsilon = 4,20$ , auf.

*Methylester IVa*. 55 mg der Säure IV wurden in methanolischer Lösung in üblicher Weise mit Diazomethan umgesetzt. Der erhaltene Methylester IVa kristallisierte aus Aceton-Pentan in derben Prismen. Zur Analyse wurde er zweimal umkristallisiert und anschliessend im Hochvakuum 24 Std. bei  $100^\circ$  getrocknet. Smp. 168–169°.

$$[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +116^\circ \quad (c = 0,733 \text{ in Chloroform})$$

3,629 mg Subst. gaben 10,225 mg  $\text{CO}_2$  und 3,088 mg  $\text{H}_2\text{O}$

$\text{C}_{22}\text{H}_{32}\text{O}_3$  Ber. C 76,70 H 9,36% Gef. C 76,89 H 9,52%

In Feinsprit-Lösung zeigt die Verbindung IVa ein UV.-Absorptionsmaximum bei  $242\text{ m}\mu$ ,  $\log \epsilon = 4,22$ .

*$\Delta^{4,5,17\alpha}$ -Methyl-3-keto-ätiensäure-chlorid (V)*. 990 mg  $\Delta^{4,5,17\alpha}$ -Methyl-3-keto-ätiensäure (IV) wurden in  $150\text{ cm}^3$  Äthanol gelöst und mit  $32,4\text{ cm}^3$  0,1-n. wässriger Natronlauge versetzt. Anschliessend wurde die Lösung im Vakuum eingedampft und der Rückstand 8 Std. im Hochvakuum bei  $110$ – $120^\circ$  getrocknet. Das so bereitete rohe Natriumsalz der Säure IV wurde in  $20\text{ cm}^3$  absolutem Benzol aufgeschlämmt, mit 6 Tropfen Pyridin und anschliessend unter gutem Durchmischen und unter Eiskühlung mit  $4\text{ cm}^3$  Oxalylchlorid versetzt. Die Reaktionslösung wurde 30 Min. sich selbst überlassen und dann im Vakuum bei  $15^\circ$  eingedampft. Durch Abdampfen mit absolutem Benzol wurde das rohe Säurechlorid V getrocknet, anschliessend in  $15\text{ cm}^3$  absolutem Benzol aufgenommen und vom Natriumchlorid abfiltriert. Die Kochsalzkristalle wurden noch zweimal mit je  $5\text{ cm}^3$  absolutem Benzol ausgewaschen.

*17 $\alpha$ -Methyl-progesteron (II)*<sup>2</sup>. Zu einer Lösung von Methylmagnesiumbromid, in üblicher Weise bereitete aus 2,3 g Magnesiumspänen,  $30\text{ cm}^3$  absolutem Äther und 20 g Methylbromid, wurden nach dem Verdünnen mit  $75\text{ cm}^3$  absolutem Äther, 12 g am Hochvakuum getrocknetes Cadmiumchlorid portionenweise eingetragen. Dieses Reaktionsgemisch wurde 2 Std. zum Sieden erhitzt und dann unter Stickstoff filtriert. In  $25\text{ cm}^3$  des Filtrates wurde das oben beschriebene Säurechlorid V unter gutem Umrühren eingetropfelt. Nachdem das Reaktionsgemisch 2 Std. zum Sieden erhitzt worden war, wurde es vorsichtig in Wasser eingetragen und durch Extraktion mit Äther in üblicher Weise aufgearbeitet.

<sup>1</sup>) Pl. A. Plattner, H. Heusser & S. F. Boyce, Helv. **31**, 603 (1948).

<sup>2</sup>) Pl. A. Plattner, H. Heusser & P. Th. Herzig, Helv. **32**, 270 (1949); H. Heusser, Ch. R. Engel, P. Th. Herzig & Pl. A. Plattner, Helv. **33**, 2229 (1950).

Das erhaltene Rohprodukt (877 mg) wurde durch 27 g Aluminiumoxyd (Akt. II/III) filtriert. Die Petroläther-Benzol-(1:1)- und Benzol-Fractionen lieferten zusammen 602 mg farblose Nadeln, Smp. 129—130°. Zur Analyse wurde eine Probe noch zweimal aus Aceton-Petroläther umkristallisiert und anschliessend 24 Std. am Hochvakuum bei 20° getrocknet. Smp. 130—131,5°.

$$[\alpha]_D^{19} = +113^{\circ} \quad (c = 0,670 \text{ in Chloroform})$$

3,688 mg Subst. gaben 10,871 mg CO<sub>2</sub> und 3,215 mg H<sub>2</sub>O

C<sub>22</sub>H<sub>32</sub>O<sub>2</sub> Ber. C 80,44 H 9,82% Gef. C 80,44 H 9,75%

In Feinspritzlösung zeigt die Verbindung II ein UV.-Absorptionsmaximum bei 240 mμ, log ε = 4,22.

Die Analysen wurden in unserer mikroanalytischen Abteilung (Leitung *W. Manser*) ausgeführt.

### Zusammenfassung.

Es wird eine neue Variante der Synthese des biologisch hoch aktiven Gestagens 17α-Methyl-progesteron (II) beschrieben. Die Lage der Ketofrequenz im IR.-Absorptionsspektrum der untersuchten 17-Methyl-20-keto-pregnan-Derivate liegt relativ tief, bei 1696 cm<sup>-1</sup>, ein Verhalten, das bisher bei anderen, nicht konjugierten 20-Ketonen der Steroid-Reihe nicht beobachtet wurde.

Organisch-chemisches Laboratorium  
der Eidg. Technischen Hochschule, Zürich.

## 303. Über herzaktive Krötengifte (Bufogenine).

7. Mitteilung<sup>1)</sup>.

### Resibufogenin<sup>2)</sup> und Artebufogenin<sup>2)</sup> aus Ch'an Su

von **Kuno Meyer.**

(11. X. 52.)

Bei der Isolierung kristallisierter Bufogenine aus der chinesischen Droge Ch'an Su wurden von allen Bearbeitern stets reichliche Mengen amorpher Anteile erhalten. Durch Bereitung kristallisierter Derivate sind bisher die beiden folgenden amorphen Krötensterioide nachgewiesen worden.

„Pseudodesacetylbufotalin“ von *Kondo* und Mitarbeitern<sup>3-6)</sup>. Es soll herzwirksam sein und die Formel C<sub>24</sub>H<sub>34</sub>O<sub>5</sub> besitzen.

<sup>1)</sup> 6. Mitt., *K. Meyer*, *Helv.* **34**, 2147 (1951).

<sup>2)</sup> Diese beiden Bufogenine sind nicht herzwirksam. Da aber anzunehmen ist, dass sie in naher chemischer Beziehung zu den übrigen herzwirksamen Bufogeninen stehen, soll über diese Stoffe ebenfalls in dieser Reihe berichtet werden.

<sup>3)</sup> *H. Kondo & S. Ikawa*, *J. Pharmac. Soc. Japan* **53**, 2 (1933); *C.* **1933**, I, 2558.

<sup>4)</sup> *H. Kondo & S. Ikawa*, *J. Pharmac. Soc. Japan* **53**, 62 (1933); *C.* **1933**, II, 723.

<sup>5)</sup> *H. Kondo & S. Ohno*, *J. Pharmac. Soc. Japan* **58**, 15 (1938); *C.* **1938**, I, 3929.

<sup>6)</sup> Der sonderbare Name für dieses Bufogenin erklärt sich aus folgenden Tatsachen: